

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE DOSIS REDUCIDA DE
PLERIXAFOR GENÉRICO EN LA MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO
EN PACIENTES CON MIELOMA O LINFOMA.**

Por

DR. JOSÉ ANGEL HAWING ZARATE

**Como requisito para obtener el Grado de
ESPECIALISTA EN HEMATOLOGÍA CLÍNICA**

Febrero 2021

**EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE DOSIS REDUCIDA DE
PLERIXAFOR GENÉRICO EN LA MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS
HEMATOPOYÉTICAS PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES
CON MIELOMA O LINFOMA.**

Aprobación de la tesis:



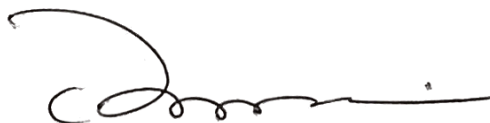
Dr. Bioética César Homero Gutiérrez Aguirre
Director de la tesis



Dr. Med. José Carlos Jaime Pérez
Coordinador de Investigación del Servicio de Hematología



Dr. David Gómez Almaguer
Jefe del Servicio de Hematología



Dr. Med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA Y/O AGRADECIMIENTOS

A mis padres, hermana y amigos

En cada paso su ayuda fue fundamental.

TABLA DE CONTENIDO

Capítulo I	Página
1. RESÚMEN.....	1
Capítulo II	
2. INTRODUCCIÓN.....	3
Capítulo III	
3. HIPÓTESIS.....	7
Capítulo IV	
4. OBJETIVOS.....	8
Capítulo V	
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	9
Capítulo VI	
6. RESULTADOS.....	15
Capítulo VII	
7. DISCUSIÓN.....	18

Capítulo VIII

8. CONCLUSIÓN.....	20
--------------------	----

Capítulo IX

9. ANEXOS.....	21
----------------	----

Capítulo X

10.BIBLIOGRAFÍA.....	22
----------------------	----

Capítulo XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	26
---------------------------------	----



LISTA DE ABREVIATURAS

autoTCH: Trasplante autólogo de médula ósea

CD34: células hematoprogenitoras con marcador CD34

QT: quimioterapia

LH: Linfoma de Hodgkin

LNH: Linfoma No Hodgkin

MM: mieloma múltiple

AMO: aspirado de médula ósea

INDICE DE TABLAS

Tabla 1	Página
Características generales de la población estudiada.....	20

INDICE DE FIGURAS

Figura 1

Página

Algoritmo de inclusión de pacientes al protocolo.....20

CAPITULO I

RESUMEN

Hoy en día se considera al auto-trasplante de células hematopoyéticas (auto-TCH) como el tratamiento estándar de consolidación en ciertas neoplasias hematológicas, especialmente en linfomas y mieloma múltiple. Sin embargo, en no pocas ocasiones este tratamiento puede ser obstaculizado por una pobre movilización de células hematopoyéticas CD34+ que ocurre como consecuencia de una ablación crónica de la médula ósea del paciente por la administración previa de potentes agentes quimioterapéuticos.

Entre un 10 a 30% de los pacientes con neoplasias hematológicas tienen una movilización celular deficiente y no se logra recolectar una cantidad adecuada de hematoprogenitores CD34+, existiendo factores previsibles como la edad, líneas de tratamiento, etc. El plerixafor se ha alzado como un movilizador celular efectivo que escinde la unión de las células hematoprogenitoras al andamiaje de la médula ósea; lamentablemente su elevado costo ha limitado su uso de manera rutinaria. Ante la necesidad de acercar este recurso farmacológico a poblaciones de escasos recursos se han diseñado versiones genéricas que han contenido sustancialmente el precio. En un afán de que más pacientes tengan acceso al beneficio de este medicamento,

el objetivo de nuestro estudio es analizar la efectividad de una dosis reducida al 50% de la dosis recomendada de plerixafor genérico (Celrixafor®) evaluando su efectividad mediante una recolección adecuada de células CD34+ ($\geq 2 \times 10^6/\text{kg}$) en pacientes en protocolo para auto-TCH con mieloma o linfoma.

Material y métodos. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de linfoma Hodgkin, linfoma no Hodgkin y mieloma múltiple que fueron sometidos a autotrasplante de médula ósea. En el día +4 si el conteo de CD34+ en sangre periférica era menor de $< 20 \text{ cel/uL}$ se aleatorizaba para recibir plerixafor al 50% de la dosis estándar o continuaba con Filgrastim. En el caso de los pacientes que presentaban $< 10 \text{ cel/uL}$ de CD34+ en sangre periférica recibieron todos plerixafor a 0.12 mcg/Kg .

Resultados. La recolección celular resultó exitosa ($\geq 2 \text{ células CD34+} \times 10^6/\text{kg}$) en todos los pacientes del grupo de dosis al 50% de plerixafor genérico y en el único paciente que se estimuló solo con filgrastim. La mediana de células CD34+ recolectadas fue 5.4 y 2.2 respectivamente.

Conclusiones. Una dosis reducida de plerixafor es efectiva, segura y costeable para asegurar la recuperación hematológica en pacientes con mieloma o linfoma en protocolo para Auto-TCH.

CAPITULO II

INTRODUCCION

ANTECEDENTES

Desde inicios de este nuevo siglo, un régimen de QT (quimioterapia) seguida de trasplante autólogo de células hematopoyéticas (autoTCH) es la estrategia terapéutica preferida en el tratamiento de algunas enfermedades hematológicas, como consolidación del tratamiento en pacientes con riesgo alto de recaída o, en menos casos, como medida de rescate en aquellos que ya han presentado recaída.^{1,2} Actualmente, la fuente de obtención de células hematopoyéticas más frecuentemente utilizada para autoTCH es por medio de aféresis de CD34+ en sangre periférica. Para esto es necesario realizar una movilización de las células CD34+ desde la médula ósea hacia la economía periférica. De acuerdo con múltiples estudios previos se sabe que una mayor cantidad recolectada de hematoprogenitores está asociada a una recuperación hematológica más rápida¹⁻⁴. La cantidad de células hematopoyéticas CD34+ infundidas son un predictor importante para asegurar la recuperación hematológica del paciente mediante el aumento progresivo de la cuenta de neutrófilos y plaquetas, asegurando un trasplante exitoso y consistente. De acuerdo a estudios previos y a la experiencia observada al paso del tiempo en

el área del auto-TCH, el número de células hematopoyéticas CD34+ que se requiere es de al menos 2×10^6 CD34+/kg⁵⁻⁷.

Algunos de los pacientes que son candidatos para un autoTCH han sido expuestos previamente a factores como quimioterapia o radiación alterando su función medular lo que reduce considerablemente cantidad de células CD34+ que se pueden recolectar, esto se observa aproximadamente en el 10% a 30% de los casos.^{1,2} Por lo anterior, se ha definido convencionalmente que una pobre movilización es resultado de la incapacidad para lograr una recolección de al menos 2×10^6 células CD34+/kg de peso, en ≤ 2 procedimientos de aféresis.³ Reconociendo el peligro que sería administrar dosis altas de quimioterapia para auto-TCH sin preservación previa de una cantidad adecuada de células CD34+, se ha intentado predecir con diferentes factores si la movilización será efectiva antes de realizar la aféresis. El predictor de laboratorio más útil es el conteo de células CD34+ en la sangre periférica del paciente después de administrar durante 4 días, filgrastim a una dosis de 10 $\mu\text{g}/\text{k}/\text{día}$. La cuenta idealmente debe ser mayor a 20 células por μL en sangre periférica, siendo poco prometedora una cuenta que esté por debajo de esta cifra.^{5,7,8} Por otra parte, existen diversos métodos para movilizar las células hematopoyéticas de médula ósea a sangre periférica, los más frecuentemente usados son la administración de quimioterapia mediante agentes alquilantes seguida de filgrastim o simplemente la administración única de filgrastim. La célula CD34+ se adhiere al estroma de la médula ósea mediante vínculos proteínicos diversos, uno de ellos es el CXCR4. Como efecto no esperado durante investigaciones para inhibir la fusión del virus de HIV a las células CD4,

se halló por serendipia que el plerixafor inhibía el receptor CXCR4 de manera eficiente en los hematoprogenitores CD34+, siendo útil para “despegar” estas células del ambiente medular y poderlas sacar a la vasculatura periférica. En el microambiente de la médula ósea, la interacción entre SDF-1/CXCR4 fija firmemente las células madre al microambiente intraóseo (estroma) dando como resultado la retención de las células madre hematopoyéticas; el plerixafor se une reversiblemente al CXCR4, interfiriendo en esta interacción y de esta manera logrando la movilización.¹ Este hallazgo cambió el pronóstico para muchos pacientes que se les cerraba la puerta para un autoTCH debido a movilización celular deficiente, y el plerixafor fue aprobado para su utilización en trasplantes autólogos en diciembre de 2008. Aquellos pacientes con riesgo de tener pobre movilización celular, como los que tienen diagnóstico de mieloma múltiple o linfoma, se pueden beneficiar de la administración de plerixafor con el objetivo de incrementar las posibilidades de una recolección celular exitosa.^{3,9,10} Múltiples estudios han mostrado la eficacia y seguridad de la movilización celular con plerixafor, incluso en pacientes que han fracasado en otros intentos de movilización.^{3,5,6,8,11} Sin embargo, el plerixafor innovador es de alto costo lo que representa una barrera para utilizarlo de manera generalizada. El celrixafor®, es una producción genérica de plerixafor que es comercializado y utilizado con el fin de reducir el costo.¹² A pesar de lo anterior, el precio resulta aún elevado para la gran mayoría de la población mexicana por lo que el objetivo del presente estudio fue demostrar la efectividad de una dosis reducida al 50% de plerixafor genérico.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

En México el acceso a los trasplantes de médula ósea está al alcance de pocos pacientes, principalmente por el impacto económico que esto ocasiona para la familia involucrada. A pesar de esto, el autoSCT se ha convertido en la terapia estándar de consolidación frente a un grupo específico de dolencias hematológicas. En ocasiones la movilización de CD34(+) no es posible por diversas causas, haciéndose necesario el uso de plerixafor. Este medicamento tiene un costo alrededor de los \$150,000 pesos mexicanos sirviendo para sólo una dosis. En otros países se ha logrado sintetizar esta droga de manera genérica (Celrixafor) con la finalidad de reducir su precio comercial, acercando aún más esta opción terapéutica a pacientes con pobre poder adquisitivo. Siguiendo un propósito de investigación el presente estudio fue diseñado para evaluar la eficacia de la administración de media dosis de plerixafor genérico en pacientes con linfoma y/o mieloma múltiple que van a ser sometidos a trasplante autólogo de médula ósea.

CAPITULO III

HIPOTESIS

HIPOTESIS NULA

La aplicación de una dosis disminuida en 50% de plerixafor genérico **NO** resulta efectiva como movilización de células hematopoyéticas CD34+ a la sangre periférica

HIPOTESIS ALTERNA

La aplicación de una dosis disminuida en 50% de plerixafor genérico resulta efectiva como movilización de células hematopoyéticas CD34+ a la sangre periférica.

CAPITULO IV

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar que el uso de una dosis reducida al 50% de plerixafor genérico es efectivo para la movilización de células hematopoyéticas.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Observar una contracción del costo de la movilización de células hematoprogenitoras CD34+ al reducir la cantidad de plerixafor genérico utilizado.
- Evaluar posibles efectos secundarios en la movilización de hematoprogenitores CD34+ usando plerixafor genérico.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, aleatorizado, longitudinal, experimental.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

CRITERIOS DE SELECCIÓN

a) Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin o mieloma múltiple en proceso para trasplante autólogo de células hematopoyéticas.
- Pacientes mayores de 18 años de edad.
- ECOG ≥ 2
- No haber recibido un esquema de movilización con QT
- Biometría hemática con datos de una función adecuada de médula ósea: Leucocitos $> 3,000/\mu\text{L}$; Neutrófilos $> 1,500/\mu\text{L}$; Hemoglobina > 7 g/dL, Plaquetas $> 100,000/\mu\text{L}$
- Puede haber sido catalogado o no como pobre movilizador de células en intentos previos con filgrastim, siempre y cuando hayan pasado más de 10 días desde la última aplicación de filgrastim. Conteo de

células hematopoyéticas en sangre periférica $< 20/\mu\text{L}$ en el día 4 de la movilización.

- Pacientes que firmen aceptación en el estudio mediante consentimiento informado.

b) Criterios de exclusión:

- Funcionamiento hepático con transaminasas ALT y/o bilirrubina total igual o mayor a 2.5 veces por encima del valor superior normal.
- Creatinina por arriba de 2.2 mg/dL
- Proceso infeccioso activo
- Demostración de presencia de virus de hepatitis B, C, HIV
- Evidencia de falla cardíaca comprobada con FEVI menor al 40%
- Mujeres embarazadas o en lactación.
- Conteo de células hematopoyéticas en sangre periférica > 20 células CD34+/ μL en el día 4 de la estimulación.

c) Criterio de eliminación:

- Pacientes que por algún motivo no completen el esquema de movilización celular de acuerdo al protocolo.
- Pacientes a los que no se les realice el conteo de células hematopoyéticas antes de la aféresis.

MUESTRA POBLACIONAL

Se encomió a entrar en el estudio a los pacientes que acudieron al Servicio de Hematología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de la Universidad Autónoma de Nuevo León para realizarse un auto-trasplante de células hematopoyéticas durante el período del 1° de mayo 2019 al 30 de noviembre 2020.

Fueron incluidos en el estudio todos aquellos pacientes con los criterios de inclusión antes mencionados, que aceptaron participar y firmaron el consentimiento informado antes de iniciar cualquier procedimiento del protocolo.

TECNICA MUESTRAL

La muestra fue seleccionada a conveniencia del investigador de acuerdo al número de trasplantes autólogos que se realizaron en el período mencionado.

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

El acondicionamiento utilizado en este estudio es el ya establecido por el Servicio de Hematología, sin recibir cambios al mismo durante todo el período que duró el estudio. El esquema de movilización celular utilizado consistió en administrar Filgrastim 10 µg/Kg/día durante 4 días consecutivos.

En el día 4 de la movilización celular se realizó el conteo de las células hematopoyéticas CD34+ mediante citometría de flujo usando el equipo BD FACS Canto™. Posteriormente se informó e invitó a participar en el estudio a los pacientes cuya cuenta de células hematopoyéticas CD34+ en sangre periférica fuera < 20 células/uL, pero > 10 células/uL. Los individuos que aceptaron participar en nuestro protocolo firmaron el consentimiento informado y fueron divididos en dos brazos de manera aleatorizada. Un brazo recibió una dosis reducida de plerixafor genérico (0.12 ug/Kg) calculada a la mitad de la dosis estipulada por la empresa farmacéutica, mientras que los pacientes del segundo brazo no recibieron dicha dosis y continuaron con el proceso institucional habitual para movilización de células que consiste en administrar una dosis más de Filgrastim en el día 5 de la movilización.

En el caso de aquellos pacientes en los que se documentó una cuenta < 10 células CD34+ en sangre periférica en el día 4 de la estimulación, a todos se les invitó a participar directamente con la administración de media dosis de plerixafor. En el día 5 de la movilización se realizó la aféresis para recolección de hematoprogenitores en todos los grupos previamente mencionados con cálculo de 5 volemias de circulación total recolección continua de mononucleares, utilizando un aparato Spectra Optia versión 11.0 mediante recolección de mononucleares continua. Una vez obtenida la recolección de hematoprogenitores se procedió a conteo de células CD34+ en bolsa de recolección y en caso de obtener un conteo menor a 2.0 millones CD34+/Kg del paciente, se procedió a realizar una segunda recolección al día siguiente.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables cualitativas: sexo, enfermedad de base, esquema de quimioterapia, hospitalización.

En el estudio se incluyó el análisis de variable cualitativas como sexo, enfermedad de base, esquema de quimioterapia, hospitalización, así como las variables cuantitativas cuenta de células CD34+ el día +4, cuenta de células CD34+ el día +5, leucocitos totales, hemoglobina, plaquetas, peso, talla, superficie corporal.

Se definió movilización celular exitosa al día 5 cuando se cuantificó una cuenta de CD34+ en sangre periférica por arriba de 20 células/uL.

Se definió recolección celular exitosa cuando la recolección de células hematoprogenitoras fuera $\geq 2.0 \times 10^6/\text{Kg}$ de peso del receptor.

SEGUIMIENTO DE PARTICIPANTES

Se dio seguimiento estrecho a los participantes para observar si existieron reacciones secundarias no deseadas relacionadas a la administración de plerixafor genérico, así como el día de recuperación hematológica mediante la realización de biometría hemática cada 48-72 hrs por 7 días.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Utilizamos el programa estadístico SPSS v 20.0 para el análisis de los datos. Para el análisis descriptivo se obtuvieron medidas de desviación estándar y medianas con rangos según corresponda. Se analizaron la cuenta de células hematopoyéticas antes y después de la aplicación de plerixafor genérico así como la cantidad de células recolectadas.

CAPITULO VI

RESULTADOS

Se incluyeron 11 pacientes, 5 mujeres y 6 hombres, con una media de edad de 50.9 años (\pm 14.32). Del total de pacientes, 7 tuvieron diagnóstico de mieloma múltiple (63.6%), 3 pacientes con Linfoma no Hodgkin (27.2%) y sólo 2 con diagnóstico de linfoma Hodgkin (18.1%). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el género, edad o líneas previas de tratamiento entre todos los grupos. El resto de las características poblacionales que se muestran en la tabla 1.

En la presente cohorte, 7 pacientes (63.6%) recibieron más de 2 líneas previas de tratamiento debido a enfermedad refractaria o recaída, con una mediana de 6 ciclos (3-9) de tratamiento. En el estudio, sólo 2 pacientes obtuvieron una precuenta entre 10-20 células CD34+/uL siendo aleatorizados un paciente para al brazo 1 y otro al brazo 2. Los 9 pacientes restantes recibieron una dosis reducida de plerixafor genérico (0.12 mg/kg) dentro del brazo 3, media la media de la dosis total administrada fue de 8.7 mg (\pm 1.7) en el día 4 de la movilización celular, 11 horas antes de iniciar la aféresis para recolección celular.

En los pacientes del brazo 3, la mediana de leucocitos (WBC) y de monocitos (MNC) en sangre periférica el día 4 fueron $27.19 \times 10^9/L$ (Rango, 12.4-38.15) y $2.58 \times 10^9/L$ (1.2-3.78), incrementando significativamente posterior a la aplicación del plerixafor en el día 5 a $42.7 \times 10^9/L$ (17.25-47.15 $p < 0.001$) y 6.77 (1.02-8.1, $p = 0.011$). La mediana de células CD34+/ μL también se incrementó de 5.7 / μL (0.41-14.32/ μL) a 40.15/ μL (3.98-71.4/ μL) en el día 4 y 5 respectivamente ($p = 0.004$). La mediana de células hematopoyéticas CD34+ recolectadas en los pacientes que recibieron media dosis de plerixafor fue de 5.41×10^6 CD34/Kg de peso, y en el caso de la única paciente que fue movilizada con filgrastim (brazo 2) se recolectaron 2.2×10^6 CD34/Kg de peso.

La tabla 1 muestra los resultados individuales de células CD34+ en el análisis de sangre periférica, cuenta de la recolección y día postrasplante de recuperación hematológica. Todos los pacientes incluidos en este estudio cumplieron el objetivo de recolectar al menos 2.0×10^6 células CD34+ /Kg de peso, sin presentar falla en el injerto medular.

Recolección de células hematopoyéticas

Todos los pacientes fueron sometidos al procedimiento de aféresis. La media del peso de los pacientes fue de 79.43 kg (± 18.97), con una mediana de volumen sanguíneo procesado de 17,548.6 mL (10816-34570) en una mediana de 415 minutos (355-538). Un procedimiento de aféresis fue suficiente para recolectar $\geq 2 \times 10^6$ células CD34+ /kg en todos los pacientes incluidos de los 3 brazos analizados.

Sólo una paciente se incluyó en el brazo 2 (filgrastim), recolectando 2.2 millones de CD34/Kg de peso. Si bien, esto apenas parece óptimo se debe hacer énfasis en que esta paciente es la única con obesidad grado III lo que puede impactar importantemente en el cociente previamente mencionado.

Efectos adversos

Todos los pacientes presentaron efectos adversos asociados a la estimulación y movilización. El dolor óseo fue el efecto secundario indeseable más frecuentemente observado (90.9%), seguido de diarrea en un 54.5% en los pacientes a los que se les administró plerixafor. Sólo un paciente reportó cefalea. Todos los eventos fueron leves de acuerdo con la CTCAE (versión 5.0). Ningún paciente falleció durante la movilización o el procedimiento de aféresis y no se observó mortalidad asociada a auto-TCH.

CAPITULO VII

DISCUSIÓN

Es indudable la utilidad del plerixafor en los pacientes que van a ser sometidos a trasplante autólogo con factores de riesgo para falla en la movilización^{1,7}. Si bien, el uso de estos agentes se ha vuelto cada vez más común de encontrar en la literatura médica, en el mundo real de economías subdesarrolladas aún es una utopía administrarlas¹⁴.

En estudios previos se ha documentado ya que no es necesario aplicar la dosis completa recomendada de 0.24 ug/Kg de peso, siendo útil una dosis mínima de 0.12 ug/Kg pudiendo movilizar con éxito los hematoprogenitores CD34+ hasta en un 70-80% de los casos²¹. Estos últimos con relación al medicamento de patente originalmente registrado como Mozobil®.

Desde hace unos años se logró sintetizar plerixafor genérico, siendo comercializado con el nombre de Celrixafor®, teniendo un precio mucho menor que su contraparte original. Las compañías desarrolladoras de estos fármacos, aunque alegan que su efectividad es la misma, no pueden borrar el escepticismo propio de los clínicos que pretenden usarlas¹². Al realizar este estudio se pudo constatar transitoriamente que el uso de dosis reducidas del plerixafor genérico llamado Celrixafor® parece ser efectivo para movilización de células hematopoyéticas CD34+. Un inconveniente del presente estudio es que

el tamaño muestral es pequeño y apenas sirve como patrón objetivo para la toma de decisiones respecto a esta versión genérica.

En el Hospital Universitario, condicionado por la pandemia COVID-19, se ha disminuido en gran manera la realización de trasplantes autólogos lo cual impactó en el reclutamiento y desarrollo efectivo de esta tesis. Por otra parte, respetando su autonomía, 7 pacientes que también eran candidatos para la inclusión en el protocolo prefirieron optar por la aplicación de la dosis completa de este mismo fármaco genérico, fuera de protocolo, obteniendo buenos resultados.

Por último, considerado el costo total de todas las dosis administradas de plerixafor genérico a pacientes de nuestro protocolo se gastó un total de 180,000 (6 viales de Celrixafor®) pesos mexicanos para movilizar a 10 pacientes de forma exitosa. No podemos evitar contrastar este hecho con que un solo vial de Mozobil oscila los \$4,000 dólares, en comparación con un vial de Celrixafor de \$1,200 dólares.

Aunque en este estudio la dosis reducida de Celrixafor® demostró una efectividad del 100% para la movilización celular, se requieren de estudios con mayor número de participantes para establecer la efectividad de este fármaco genérico. En cualquier caso, ante la flagrante necesidad de incrementar el acceso de autoTCH en los pacientes mexicanos, el uso de agentes farmacéuticos como Celrixafor lucen prometedores.

CAPITULO VIII

CONCLUSIÓN

En los pacientes con factores de riesgo para falla en la movilización celular que están en proceso para un autoTCH, puede ser de utilidad administrar filgrastim combinado con una dosis reducida de Celrixafor® (0.12 ug/Kg) con el objetivo de obtener al menos 2.0 millones CD34+/Kg de peso, y asegurar una recuperación hematológica exitosa, similar a lo reportado en la literatura médica.

CAPITULO IX

ANEXOS

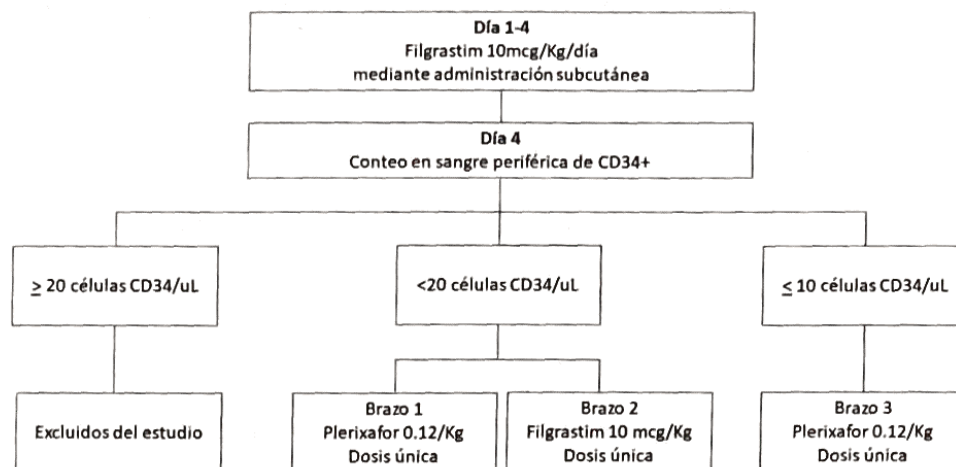


Fig. 1: Algoritmo para inclusión de pacientes en protocolo de estudio.

Número	Género	Edad	Diagnóstico	Factores de riesgo para movilización	CD34+/uL Previo a Plerixafor (Día 4)	CD34+/uL Previo a Aféresis (Día 5)	CD34+ x 10 ⁶ /Kg Recolectado	Injerto*
1	F	48	MM	> 6 ciclos QT	8.2	38.5	6.3	+12
2	M	39	MM	> 6 ciclos QT	7.6	34.2	7.1	+13
3	F	65	MM	Edad + QT	7.9	37.9	2.86	+15
4	M	56	MM	DM + QT	9.0	45.8	6.01	+11
5	M	60	MM	Edad + QT	12.4	56.3	5.72	+12
6	M	60	MM	Edad + QT	7.1	24.1	5.07	+16
7	F	30	LNH	> 6 ciclos QT	8.8	35.7	4.9	+14
8	F	54	LNH	DM + QT	7.3	36.8	7.6	+13
9	M	63	MM	Edad + QT	4.7	31.5	4.3	+12
10*	F	29	LH	> 6 ciclos QT	11.5	41.9	2.2	+14
11	M	56	LNH	RT + QT	9.8	43.7	5.54	+15

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos. La paciente número 10 solo recibió filgrastim. Se consideró injerto como el día de la recuperación hematológica (neutrófilos > 0.5 x10⁹/L o plaquetas > 20.0 x10⁹/L).

MM: Mieloma Múltiple, LNH: Linfoma No Hodgkin, LH: Linfoma Hodgkin, RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia

CAPITULO X

BIBLIOGRAFIA

1. Hopman RK, DiPersio JF. Advances in stem cell mobilization. *Blood Rev.* 2014 Jan;28(1):31–40
2. Gertz MA, Wolf RC, Micallef INM, Gastineau DA. Clinical impact and resource utilization after stem cell mobilization failure in patients with multiple myeloma and lymphoma. *Bone Marrow Transplant* [Internet]. 2010 Sep;45(9):1396–403. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20062089>
3. Ataca Atilla, P., Bakanay Ozturk, S. M., & Demirer, T. (2017). How to manage poor mobilizers for high dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation? *Transfusion and Apheresis Science*, 56(2), 190–198.
4. Hosing, C., Saliba, R. M., Ahlawat, S., Körbling, M., Kebriaei, P., Alousi, A., et. al (2009). Poor hematopoietic stem cell mobilizers: A single institution study of incidence and risk factors in patients with recurrent or relapsed lymphoma. *American Journal of Hematology*, 84(6), 335–337
5. Flomenberg N, Comenzo RL, Badel K, Calandra G. Plerixafor (Mozobil) alone to mobilize hematopoietic stem cells from multiple myeloma patients for autologous transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2010 May;16(5):695–700.

6. Gutensohn, K., Magens, M. M., Kuehnl, P., & Zeller, W. (2009). Increasing the economic efficacy of peripheral blood progenitor cell collections by monitoring peripheral blood CD34+ concentrations. *Transfusion*, 50(3), 656–662.
7. Wuchter, P., Ran, D., Bruckner, T., Schmitt, T., Witzens-Harig, M., Neben, K., et. al. (2010). Poor Mobilization of Hematopoietic Stem Cells—Definitions, Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome of Autologous Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*, 16(4), 490–499.
8. DiPersio JF, Micallef IN, Stiff PJ, Bolwell BJ, Maziarz RT, Jacobsen E, et al. Phase III prospective randomized double-blind placebo-controlled trial of plerixafor plus granulocyte colony-stimulating factor compared with placebo plus granulocyte colony-stimulating factor for autologous stem-cell mobilization and transplantation for. *J Clin Oncol*. 2009 Oct 1;27(28):4767–73.
9. Brave M, Farrell A, Ching Lin S, Ocheltree T, Pope Miksinski S, Lee S-L, et al. FDA review summary: Mozobil in combination with granulocyte colony-stimulating factor to mobilize hematopoietic stem cells to the peripheral blood for collection and subsequent autologous transplantation. *Oncology*. 2010;78(3–4):282–8.
10. Haverkos BM, Huang Y, Elder P, O'Donnell L, Scholl D, Whittaker B, et al. A single center's experience using four different front line mobilization strategies in lymphoma patients planned to undergo autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2017

Apr;52(4):561–6.

11. Hsu, Y.-M. S., & Cushing, M. M. (2016). Autologous Stem Cell Mobilization and Collection. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 30(3), 573–589
12. Celon Laboratories. Celrixafor. <https://www.celonlabs.com/generics.html>
13. Sutherland, D.R, Anderson, L., Keeney, M., Nayar, R., Chin-Yee, I. (1996). The ISHAGE Guidelines for CD34+ Cell Determination by Flow Cytometry. *Journal of Hematotherapy*, 5(3), 213–226.
14. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. (2017)
15. Basak, G. W., Knopinska-Posluszny, W., Matuszak, M., Kisiel, E., Hawrylecka, D., Szmigielska-Kaplon, A., et al. (2010). Hematopoietic stem cell mobilization with the reversible CXCR4 receptor inhibitor plerixafor (AMD3100)—Polish compassionate use experience. *Annals of Hematology*, 90(5), 557–568.
16. Refaai, M. A., Cusick, R. M., Paranjape, G., & Sutor, L. J. (2009). Low CD34 collection from a healthy blood progenitor cell donor: A case report. *Journal of Clinical Apheresis*, 24(6), 262–264.
17. Szwajcer, D., Jennings-Coutts, A., Giftakis, A., & Wall, D. A. (2010). Identification of the CD34 enumeration on the day before stem cell harvest that best predicts poor mobilization. *Transfusion*, 51(3), 587–590.
18. De Clercq, E. (2015). AMD3100/CXCR4 Inhibitor. *Frontiers in Immunology*, 6:276.
19. Uy, G. L., Rettig, M. P., & Cashen, A. F. (2008). Plerixafor, a CXCR4

- antagonist for the mobilization of hematopoietic stem cells. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 8(11), 1797–1804.
20. Broxmeyer, H. E., Orschell, C. M., Clapp, D. W., Hangoc, G., Cooper, S., Plett, P. A., et. al (2005). Rapid mobilization of murine and human hematopoietic stem and progenitor cells with AMD3100, a CXCR4 antagonist. *The Journal of Experimental Medicine*, 201(8), 1307–1318.
21. Gutiérrez-Aguirre, C.H., Alvarado-Navarro, D.M., Palomares-Leal, A., Mejía-Jaramillo, G., Salazar-Riojas, R., León, A.G.-D., Colunga-Pedraza, P.R., Sotomayor-Duque, G., Jaime-Pérez, J.C., Cantú-Rodríguez, O.G., del Carmen Tarín-Arzaga, L., Flores-Jiménez, J.A. and Gómez-Almaguer, D. (2019), Reduced-dose plerixafor as a mobilization strategy in autologous hematopoietic cell transplantation: a proof of concept study. *Transfusion*, 59: 3721-3726.
22. Fadini, G. P., Fiala, M., Cappellari, R., Danna, M., Park, S., Poncina, N., et. al (2015). Diabetes Limits Stem Cell Mobilization Following G-CSF but Not Plerixafor. *Diabetes*, 64(8), 2969–2977.
23. Veltri, L., Cumpston, A., Shillingburg, A., Wen, S., Luo, J., Leadmon, S., ... Kanate, A. S. (2015). Hematopoietic progenitor cell mobilization with “just-in-time” plerixafor approach is a cost-effective alternative to routine plerixafor use. *Cytotherapy*, 17(12), 1785–1792.

CAPITULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Dr. José Angel Hawing Zárate

Candidato para obtener el grado de Médico Especialista en Hematología.

Tesis: EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE DOSIS REDUCIDA DE PLERIXAFOR GENÉRICO EN LA MOVILIZACIÓN DE CÉLULAS HEMATOPOYÉTICAS PARA TRASPLANTE AUTÓLOGO EN PACIENTES CON MIELOMA O LINFOMA.

Campo: Ciencias de la Salud

Datos Personales: Nacido en Coatzacoalcos, Veracruz el 20 de enero 1989, hijo de José Ángel Hawing Prieto y Lourdes Zárate Velázquez.

Estudios de pregrado y posgrado: Estudió en la primaria Tomasa Valdés viuda de Alemán – ART. 123 durante el ciclo 1994-2000, posteriormente cursa secundaria y bachilleres en el colegio Miguel Alemán González en Coatzacoalcos, Veracruz durante el período 2000-2006. Sus estudios profesionales los cursó en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL) en Monterrey Nuevo León, México, graduándose con Mención Honorífica al obtener la licenciatura en Médico Cirujano Partero..

Realizó su servicio social en Investigación en el Servicio de Hematología de la U.A.N.L. en el período 2012-2013, posteriormente realizó la especialidad de Medicina Interna en el Hospital Universitario Dr. José Eleuterio González de la U.A.N.L. en el ciclo 2014 – 2018. Actualmente se desempeña como residente de hematología clínica en el Servicio de Hematología de la U.A.N.L durante el período 2018-2021.